



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 49 557 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
B 01 J 19/00
B 25 J 9/00
C 07 B 61/00
// G01F 13/00, G01D
1/18, B08B 9/00

21 Aktenzeichen: 197 49 557.5
22 Anmeldetag: 10. 11. 97
43 Offenlegungstag: 12. 5. 99

DE 197 49 557 A 1

71 Anmelder:
Jung, Günther, Prof. Dr., 72076 Tübingen, DE
74 Vertreter:
Patentanwälte Ruff, Beier und Partner, 70173
Stuttgart

72 Erfinder:
Wiesmüller, Karl-Heinz, Priv.-Doz. Dr., 72076
Tübingen, DE; Winter, Martin, Dipl.-Chem., 72076
Tübingen, DE; Richter, Hartmut, Dipl.-Chem., 72076
Tübingen, DE; Greiner, Frank, Dipl.-Ing. (FH), 72076
Tübingen, DE; Maier, Harald, 72076 Tübingen, DE;
Braun, Eberhard, 72076 Tübingen, DE; Austel,
Volkhard, Prof. Dr., 88400 Biberach, DE; Henke,
Stephan, Dr., 65929 Frankfurt, DE; Devant, Ralf, Dr.,
64293 Darmstadt, DE; Zimmermann, Gerd, Dr.,
68305 Mannheim, DE; Sauer, Gerhard, Dr., 13353
Berlin, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 43 21 691 A1
WO 96 33 010 A1
WO 94 08 711 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Einrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen

57 Eine Einrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen, die insbesondere bei der multiplen, parallelen Feststoffsynthese im Bereich der automatisierten kombinatorischen Chemie einsetzbar ist, hat mindestens einen programmgesteuerten Roboter, in dessen Arbeitsbereich mehrere unterschiedliche Funktionseinheiten der Einrichtung, insbesondere einer Vorratseinheit und einer Syntheseeinheit zur parallelen Durchführung mehrerer chemischer Reaktionen sowie Aufarbeitungsarbeiten andordenbar sind. Der Roboter hat einen drehbaren Arm, an dem abwechselnd mindestens ein Greifwerkzeug und mindestens eine Dosierkanüle einer zur volumendosierten Abgabe von Flüssigkeiten vorgesehene Dosiereinrichtung ankoppelbar ist. Die Dosierkanüle ist über mindestens eine Fluidleitung mit mindestens einem Flüssigkeitsvorrat der Dosiereinrichtung verbunden. Die Dosierkanüle kann sowohl Pipettierfunktionen als auch reine Flüssigkeitsausgabefunktionen ausführen.

DE 197 49 557 A 1

Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen.

Derartige Einrichtungen können insbesondere bei der multiplen, parallelen Festphasensynthese im Bereich der automatisierten kombinatorischen Chemie verwendet werden, vor allem in der pharmazeutischen Forschung. Ein Ziel pharmazeutischer Forschung ist es, zur Herstellung von Arzneimitteln geeignete Leitstrukturen aufzufinden und diese zu Wirkstoffkandidaten für Arzneimittel weiterzuentwickeln. Bis heute wird der überwiegende Teil neuer Wirkstoffe mit Hilfe im wesentlichen empirischer Methoden gefunden. Entscheidend für die Menge der aufgefundenen Leitstrukturen ist daher die Anzahl der in geeigneten biologischen Testsystemen geprüften Substanzen.

Bisher werden den biologischen Test meist Substanzgemische zugeführt, die auch als Mischungen oder Bibliotheken bezeichnet werden. Eine in einem Test aktive, also wirksame Mischung muß in mehrere Teilmischungen aufgeteilt neu synthetisiert werden, um für das Testergebnis verantwortliche Einzelsubstanzen nach und nach einzugrenzen und schließlich zu identifizieren. Dieses dekonvolutive Verfahren ist mit Fehlerquellen wie Konzentrationseffekten und Wechselwirkungen zwischen den Komponenten behaftet.

Zur Umgehung dieser Probleme ist es schon versucht worden, durch eine multiple, parallele Synthese eine Vielzahl von Einzelverbindungen gleichzeitig herzustellen und deren biologische Wirksamkeit nachfolgend zu testen. Der Arbeitsaufwand für die dafür erforderliche Vielzahl von Synthesen soll durch die Anwendung automatisierter Methoden begrenzt werden.

Es sind schon Einrichtungen zur parallelen Durchführung mehrerer chemischer Reaktionen bekannt, die programmgesteuert bzw. rechnergesteuert arbeiten und auch als Syntheseautomaten bezeichnet werden. Diese zeichnen sich dadurch aus, daß es sich dabei um in der Peptidsynthese oder im Hochdurchsatzverfahren (High-Throughput-Screening, HTS) etablierte und bewährte Automaten handelt, die an die Bedürfnisse der kombinatorischen, organischen Synthesen angepaßt sind.

Ein bekannter kartesischer Pipettierroboter mit einem mehrachsiger linear beweglicher Arm kann mehrere Pipetten gleichzeitig bedienen, die Reagenzien ansaugen und an anderer Stelle abgeben können.

Es ist auch schon ein Roboter vorgeschlagen worden, an dessen Arm ein beweglicher Kopf vorgesehen ist, der in einer Arbeitsstellung eine Pipettenkanüle zum Ansaugen und Wiederabgeben von Reagenzien zum Einsatz bringt und in einer anderen Arbeitsstellung mehrere Ausgabeöffnungen zum Einsatz bringt, über die Flüssigkeiten aus einem entfernten Flüssigkeitsvorrat abgegeben werden können.

Ein anderer bekannter Roboter hat einen drehbaren, zentralen Manipulatorarm, in dessen Arbeitsbereich etwa kreisförmig mehrere spezialisierte Bearbeitungsstationen angeordnet sind, die zum Teil eigene Pipettiereinrichtungen haben, um Reagenzien für eine Reaktion zu dosieren. Der zentrale, nur radial aus- und einfahrbare Roboterarm führt im wesentlichen Transportaufgaben durch. Der Großteil der Automatisierung ist in den Bearbeitungsstationen verwirklicht, für die mit hohem Aufwand eigene Mechanik und Steuerungstechnik vorgesehen werden muß.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen geeignete Einrichtung zu schaffen, die in kurzen Zeiten einen hohen Probendurchsatz ermöglicht. Insbesondere soll die Einrichtung variabel einsetzbar und betriebssicher sein.

Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt die Erfindung eine

Einrichtung mit den Merkmalen von Anspruch 1 vor.

Die insbesondere bei der multiplen, parallelen Feststoffsynthese im Bereich der automatisierten, kombinatorischen Chemie einsetzbare Einrichtung hat mindestens einen Programmgesteuerten bzw. rechnergesteuerten Roboter, in dessen Arbeitsbereich mehrere unterschiedliche Funktionseinheiten der Einrichtung, insbesondere eine Vorratseinheit zur Vorhaltung der zur chemischen Reaktion vorgesehenen Substanzen, mindestens eine Reaktoreinheit zur parallelen Durchführung mehrerer chemischen Reaktionen und eine oder mehrere Aufbereitungseinheiten zur Aufbereitung der Reaktionsprodukte anordenbar sind. Der Roboter hat mindestens einen beweglichen, insbesondere drehbaren Arm, an dem mindestens ein im Arbeitsbereich anordenbares Greifwerkzeug und mindestens eine Dosierkanüle einer zur volumendosierten Abgabe von Flüssigkeiten vorgesehenen Dosiereinrichtung ankoppelbar ist. Greifwerkzeug und Dosierkanüle können gleichzeitig am Roboterarm angebracht und ggf. durch entsprechende Schwenkung oder dergleichen wechselweise zum Einsatz gebracht werden. Vorzugsweise sind sie jedoch alternativ bzw. abwechselnd ankoppelbar. Die Dosierkanüle ist mit mindestens einem Flüssigkeitsvorrat der Dosiereinrichtung über mindestens eine Fluidleitung flüssigkeitsleitend verbindbar. Die Verbindung ist derart ausgebildet, daß die Dosierkanüle nicht nur im herkömmlichen Sinne einer Pipette zum Ansaugen und anschließenden Abgeben einer Flüssigkeitsmenge in umgekehrter Richtung ausgebildet ist, sondern einerseits diese Funktion einer herkömmlichen Pipette mit Ansaugen und Wiederabgabe ausführen kann, zusätzlich jedoch auch die Funktion einer an den Flüssigkeitsvorrat angeschlossenen Ausgabekanüle, durch die Flüssigkeit aus dem Flüssigkeitsvorrat ausdosiert werden kann. Im Wechsel mit der Dosierkanüle kann ein Greifwerkzeug zum Einsatz kommen, um insbesondere Transportaufgaben zwischen den Funktionseinheiten und/oder Manipulationsaufgaben an oder in den einzelnen Funktionseinheiten auszuführen.

Zwar ist es möglich, ein einziges Greifwerkzeug vorzusehen. Eine bevorzugte Ausführungsform hat jedoch ein Greifwechselsystem mit einem, vorzugsweise mehreren unterschiedlichen Greifwerkzeugen, die vorzugsweise alternativ an dem Arm vorzugsweise werkzeuglos, insbesondere automatisch ankoppelbar sind. Jedes Greifwerkzeug kann für seine spezielle Aufgabe optimiert ausgelegt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform hat die Dosiereinrichtung im Einsatz nur eine einzige am Roboterarm anbringbare, vorzugsweise als hohle Edelstahlnadel ausgebildete Dosierkanüle. Die Verwendung einer einzigen Dosierkanüle scheint vor dem Hintergrund des Zieles, möglichst viele Synthesen gleichzeitig durchführen zu können, widersinnig zu sein. Jedoch hat sich eine derartige Ausführungsform besonders bewährt, unter anderem deshalb, weil die Positionierung und/oder ihr Betrieb mittels eines geeigneten Computerprogrammes besonders zuverlässig gesteuert werden kann. Eine einzige Dosierkanüle erlaubt eine weit flexiblere Anordnung der von der Dosierkanüle zu bedienenden Funktionseinheiten, als es bei der Verwendung von mehreren, in fester räumlicher Anordnung zueinander stehenden Pipetten der Fall ist. Es können variabel unterschiedliche Formate von Haltern mit mehreren Gefäßen bedient werden. Die Formatanpassung erfolgt softwaremäßig, ohne daß Umbauten an der Dosiereinrichtung nötig wären.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Dosierkanüle fluidleitend mit einer im Saugbetrieb und im Druckbetrieb betreibbaren Pumpeinrichtung verbindbar bzw. verbunden. Über die Pumpeinrichtung und die fluidleitende Verbindung zur Dosierkanüle kann im Saugbetrieb der Pumpeinrichtung eine Ansaugfunktion der Dosierkanüle

realisiert werden, beispielsweise um definierte Volumina flüssiger Reagenzien oder Lösungsmittel durch die Dosierkanüle einzusaugen. Im Druckbetrieb wird Fluid, insbesondere Flüssigkeit abgegeben. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Pumpeinrichtung als Dilutor, insbesondere mit zwei Spritzen-Glaskörpern unterschiedlichen Volumens ausgebildet, deren Kolben elektromotorisch programmgesteuert schrittweise betreibbar sind und von denen eine gemeinsame Fluidleitung zur Dosierkanüle führt. Die Volumendosierung kann durch geeignetes Ziehen oder Drücken des oder der Kolben in den Spritzen um einen vorgebbaren Betrag erreicht werden. Der Pumpeinrichtung ist ein Flüssigkeitsvorrat zugeordnet, der beispielsweise in Hohlräumen der Pumpeinrichtung oder in gesonderten Behältern untergebracht sein kann.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform sitzt in einer ersten Fluidleitung zwischen Pumpeinrichtung und Dosierkanüle ein erstes Schaltventil, das vorzugsweise als elektrisch ansteuerbares Magnetventil ausgebildet ist und programmgesteuert betrieben werden kann. Das erste Schaltventil wird geöffnet, wenn die Pumpeinrichtung arbeiten soll.

Die Pumpeinrichtung kann, wenn gewünscht, weit entfernt von der Dosierkanüle angeordnet sein, beispielsweise außerhalb des Arbeitsbereiches des Roboters. Die Saug- bzw. Druckwirkung der Pumpeinrichtung kann über eine in der ersten Fluidleitung stehende Flüssigkeit, insbesondere eine inerte Systemflüssigkeit wie beispielsweise Dimethylformamid, vermittelt werden, die durch die Pumpeinrichtung hin- und herbewegbar ist. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die erste Fluidleitung durch einen flexiblen Schlauch gebildet, der vorzugsweise aus chemisch resistentem Kunststoff, insbesondere aus Polytetrafluorethylen (PTFE) besteht. Eine flexible bzw. biegsame Fluidleitung ermöglicht es, daß die Dosierkanüle relativ zur Pumpeinrichtung in weiten Grenzen bewegbar ist.

Das mindestens eine erste Schaltventil kann grundsätzlich irgendwo zwischen Pumpeinrichtung und Dosierkanüle angeordnet sein. Bevorzugt ist eine Anordnung in unmittelbarer Nähe der Dosierkanüle, insbesondere im letzten der Dosierkanüle zugewandten Zehntel der ersten Fluidleitung. Dadurch kann die Leitungsstrecke zwischen Schaltventil und freiem Ausgang der Dosierkanüle minimiert werden. Diese Anordnung fördert die Verringerung von Totvolumina.

Eine mit der Dosierkanüle verbundene Pumpeinrichtung der genannten Art kann ausreichen, um den Betrieb der Anlage zu gewährleisten. Über die Pumpeinrichtung könnten die flüssigen Reagenzien durch die Dosierkanüle angesaugt und wieder abgegeben werden (Pipettenfunktion). Gegebenenfalls erforderliche andere Flüssigkeiten wie Reinigungsflüssigkeiten und/oder flüssige Lösungsmittel, die beispielsweise in einem der Pumpeinrichtung zugeordneten Flüssigkeitsvorrat untergebracht sind, können durch die Pumpe lediglich abgegeben werden.

Eine bevorzugte Weiterbildung der Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß ein mit der Dosierkanüle flüssigkeitsleitend verbindbarer Flüssigkeitsvorrat ein Lösungsmittelvorrat ist, der vorzugsweise mit Fluiddruck, insbesondere Druckgas, beaufschlagbar ist. Dieser Vorrat ist vorzugsweise zusätzlich zum Flüssigkeitsvorrat der Pumpeinrichtung vorgesehen. Ein derartiger Lösungsmittelvorrat ermöglicht es, daß beispielsweise ein Lösungsmittel nicht erst durch die Dosierkanüle angesaugt werden muß, um an gegebenenfalls anderer Stelle abgegeben werden zu können. Vielmehr kann die Dosierkanüle ausschließlich als Ausgabekanüle für die in dem Flüssigkeitsvorrat vorhandene Lösungsmittelflüssigkeit wirken. Vorzugsweise ist mindestens eine von der Dosierkanüle zu diesem Flüssigkeitsvorrat füh-

rende zweite Fluidleitung vorgesehen, in der vorzugsweise ein zweites Schaltventil sitzt, das insbesondere als programmgesteuert elektrisch ansteuerbares Magnetventil ausgebildet ist. Zweckmäßig ist es, wenn nicht nur ein, sondern mehrere, insbesondere zwischen zwei und acht, durch vorzugsweise unterschiedliche profische oder aprofische Flüssigkeiten gebildete Lösungsmittelvorräte vorgesehen sind, so daß wahlweise beispielsweise ein erstes Lösungsmittel, etwa Methanol, und dann ein oder mehrere andere Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, Dimethylformamid, Dimethylether oder Tetrahydrofuran ausgegeben werden kann. Diese Flüssigkeiten können in unterschiedlichen, insbesondere druckfesten Behältern vorgehalten werden, wobei von jedem der Flüssigkeitsvorräte vorzugsweise genau eine zweite Fluidleitung zu der Dosierkanüle führt. Vorzugsweise ist jede der zweiten Fluidleitungen mit einem zweiten Schaltventil ausgestattet, wobei alle zweiten Schaltventile zweckmäßig getrennt voneinander schaltbar sind. Bei gegebenem, auf den Flüssigkeitsvorräten lastendem Fluidruck, der beispielsweise durch eine Stickstoff-Druckgasflasche permanent bereitgestellt werden kann, können durch Öffnung der zweiten Schaltventile jeweils über vorgebbare Zeiträume definiertes Volumina der einen oder anderen Flüssigkeit ausgegeben werden. Auch hier ist es vorteilhaft, wenn eine zweite Fluidleitung, vorzugsweise alle zweiten Fluidleitungen, jeweils durch einen flexiblen Schlauch, insbesondere aus chemieresistentem Kunststoff wie Polytetrafluorethylen (PTFE) gebildet sind, wodurch eine relativ freie Bewegbarkeit und freie Anordenbarkeit der Dosierkanüle relativ zu dem Lösungsmittelvorrat erreicht werden kann, der beispielsweise in einem außerhalb des Arbeitsbereiches stehenden Lösungsmittelschrank untergebracht sein kann.

Mit Vorteil können mehrere zur Dosierkanüle führenden Fluidleitungen, insbesondere die erste und alle zweiten Fluidleitungen, abschnittsweise zu einem beweglichen, insbesondere flexiblen Leitungsstrang, z. B. nach Art einer Energiekette, zusammengefaßt sein.

Auch die zweiten Schaltventile können grundsätzlich an jeder Stelle der zweiten Fluidleitungen sitzen, sitzen jedoch vorzugsweise in unmittelbarer Nähe der Dosierkanüle, insbesondere im letzten der Dosierkanüle zugewandten Zehntel der zweiten Fluidleitung. Hierdurch können Totvolumina weitgehend vermindert werden, denn jede der zweiten Fluidleitungen kann bis zu dem zugeordneten Schaltventil mit der entsprechenden Flüssigkeit gefüllt sein und bleiben und beim Flüssigkeitswechsel muß nur der relativ kleine Flüssigkeitsraum vom Schaltventil bis zum Ausgang der Dosierkanüle mit der neuen Flüssigkeit gefüllt werden. Dies spart beispielsweise Lösungsmittel und ist daher aus Kostengründen und Umweltgründen sehr vorteilhaft. Die Dosierkanüle und der zwischen ihr und den Schaltventilen liegende Leitungsbereich können zweckmäßig ein sehr kleines Innenvolumen im Vergleich zu den geförderten Flüssigkeitsmengen haben.

Bei einer Weiterbildung der Erfindung sind das erste Schaltventil und mindestens ein zweites Schaltventil, vorzugsweise alle zweiten Schaltventile zu einem einzigen Mehrfachventil zusammengefaßt, das sowohl den Fluidfluß von und zur Pumpeinrichtung, als auch den Fluidfluß von den Lösungsmittelvorräten steuert. Das Mehrfachventil ist vorzugsweise ein elektrisch ansteuerbares, programmgesteuertes Magnetventil, das die Funktion des ersten Schaltventils und der zweiten Schaltventile übernimmt.

Obwohl es möglich ist, die Schaltventile und die Dosierkanüle an oder in voneinander unabhängigen, insbesondere gegeneinander beweglichen Bauteilen unterzubringen, zeichnet sich eine vorteilhafte Weiterbildung dadurch aus,

daß die Dosierkanüle und/oder das erste Schaltventil und/oder ein oder alle zweiten Schaltventile an einer gemeinsamen Trägereinheit angeordnet sind, insbesondere in einer festen räumlichen Anordnung zueinander. Die Trägereinheit kann vorzugsweise werkzeuglos, insbesondere automatisch lösbar an den Arm des Roboters ankoppelbar und von diesem abkoppelbar sein. Die Trägereinheit kann insbesondere im Wechsel mit mindestens einem Greifwerkzeug an den Roboterarm angekoppelt werden. Zur Herstellung der fluidleitenden Verbindungen sowie der für den Betrieb der elektrischen Schaltventile nötigen elektrischen Verbindungen können an der Trägereinheit und dem Roboterarm komplementäre Teile werkzeuglos lösbarer, bzw. herstellbarer elektrischer Steckverbindungen und entsprechende Fluidkuppungen vorgesehen sein.

Die Einrichtung kann beispielsweise wie folgt arbeiten, um einen oder mehrere Reaktionsbehälter mit zur Reaktion zu bringenden Substanzen zu befüllen. Zunächst kann der Roboterarm die im Arbeitsbereich des Roboters an einem geeignet ausgebildeten Halter bzw. Bahnhof abgelegte Trägereinheit automatisch ergreifen, wobei die elektrischen und fluidleitenden Verbindungen automatisch hergestellt werden. Wenn die Dosierkanüle sauber ist, kann durch kurzzeitige Öffnung des ersten Schaltventiles bei Druck der Pumpeinrichtung inerte Systemflüssigkeit bis zur freien Dosieröffnung der Dosierkanüle gepumpt werden. Danach kann die Dosierkanüle in einen Reagenzienvorrat getaucht und ein gewünschtes Volumen einer Reagenzflüssigkeit mittels der Pumpeinrichtung angesaugt werden.

Zwischen der inerten Systemflüssigkeit und der aktiven Substanz kann sich eine schmale Mischungszone ausbilden, deren Inhalt beim nachfolgenden Abgeben der Reagenzflüssigkeit nicht mit abgegeben wird. Vorteilhaft kann aber nach dem Freispülen der Dosierkanüle mit Systemflüssigkeit zunächst im Saugbetrieb der Pumpeinrichtung bei geöffnetem ersten Schaltventil ein geringes Gasvolumen, beispielsweise Schutzgas, angesaugt werden, bevor die Dosierkanüle in den Reagenzienvorrat getaucht wird. Dadurch entsteht ein die Systemflüssigkeit von der aktiven Substanz zuverlässig trennendes Gaspolster, das eine Durchmischung der Flüssigkeiten verhindern kann. Dann wird ein entsprechendes gewünschtes Volumen der Reagenzflüssigkeit angesaugt. Anschließend kann die Dosierkanüle durch Bewegung des Roboterarmes an den Abgabeort bewegt werden. Es ist aber auch möglich, insbesondere bei hochreaktiven Reagenzflüssigkeiten oder solchen, bei denen Kontakt mit der Umgebung aus anderen Gründen verhindert werden soll, daß durch weiter andauerndes Öffnen des ersten Schaltventiles und Saugen der Pumpeinrichtung die Säule mit Reagenzflüssigkeit, gegebenenfalls unter Nachsaugen von Schutzgas, in die Dosierkanüle eingesaugt wird, wobei das nachströmende Schutzgas ein nach außen abdichtendes Gaspolster bildet. Es ist sogar möglich, das Reagenzflüssigkeitsvolumen bis hinter das erste Schaltventil in die erste Fluidleitung einzuziehen und das erste Schaltventil zu schließen, um einen gegen Eindringen von Umgebungsatmosphäre gesicherten Transport der Reagenzflüssigkeit zu ihrem Abgabeort zu gewährleisten.

Die Abgabe der Reagenzflüssigkeit durch die Dosierkanüle erfolgt dann, indem die Pumpeinrichtung auf Druck umgestellt wird, wodurch die als Pumpenkolben wirkende Systemflüssigkeitssäule in der ersten Fluidleitung die vor ihr, gegebenenfalls durch ein Gaspolster getrennt angeordnete Reagenzflüssigkeit aus der Dosierkanüle auspreßt. Anschließend können, durch die Öffnungszeiten der zweiten Schaltventile steuerbar, geeignete Volumina von Lösungsmitteln aus den Flüssigkeitsvorräten über die zweiten Fluidleitungen und die Dosierkanüle nachdosiert werden, bei-

spielsweise in die Reaktionsbehälter oder nur zur Reinigung der Dosierkanüle.

Wird es, beispielsweise vor dem Wechsel von einer Flüssigkeit zu einer anderen Flüssigkeit, erforderlich, die Dosierkanüle zu reinigen, so kann dies bei einer bevorzugten Ausführungsform mit einer Reinigungseinrichtung erfolgen, die bevorzugt im Arbeitsbereich des Roboters angeordnet ist. Die Reinigungseinrichtung ist vorzugsweise als Waschvorrichtung ausgebildet, durch die die Dosierkanüle mit Hilfe von Reinigungsflüssigkeit gereinigt wird. Mit Vorteil ist der Reinigungseinrichtung eine insbesondere mit inertem Fluid, z. B. Stickstoff betreibbare Trocknungseinheit zugeordnet, die nach erfolgter Reinigung die Dosierkanüle trocknet und für einen neuen Einsatz vorbereitet.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Pumpeinrichtung und/oder der druckbelastete Lösungsmittelvorrat als Teil der Reinigungseinrichtung ausgebildet. Die Reinigung kann derart erfolgen, daß die Dosierkanüle vorzugsweise von oben in einen vorzugsweise rohrförmigen, vertikalen Reinigungsbehälter eingeführt wird, dessen Innenvolumen und Form normalerweise die äußeren Dimensionen der Dosierkanüle nur wenig übersteigt. Es wird dann Reinigungsflüssigkeit, beispielsweise die inerte Systemflüssigkeit aus der ersten Fluidleitung oder ein Lösungsmittel des Lösungsmittelvorrates, durch die Dosierkanüle in den Reinigungsbehälter gepumpt, wodurch die Reinigungsflüssigkeit einerseits das Innere der Dosierkanüle reinigt und andererseits im Reinigungsbehälter ansteigt und dabei die Außenseite der Dosierkanüle reinigt. Vorzugsweise bei Zurückziehen der Dosierkanüle aus dem Reinigungsbehälter kann diese durch eine Trockeneinheit getrocknet werden, die beispielsweise einen Vorhang flüssigen oder gasförmigen Stickstoffs erzeugt, so daß die Dosierkanüle für den nächsten Einsatz sauber und trocken ist. Als Reinigungsflüssigkeit wird in der Regel die nächste zu dosierende Flüssigkeit verwendet.

Eine besonders betriebssichere und variabel einsetzbare Ausführungsform zeichnet sich dadurch aus, daß mindestens eine Eintauchsensoreinheit zur Detektion des Eintauchens der Dosierkanüle aus einem ersten Medium, das insbesondere gasförmige Umgebungsatmosphäre sein kann, in eine Flüssigkeit vorgesehen ist. Über diese Sensoreinheit kann sichergestellt werden, daß ein Abgabeprozess, insbesondere aber auch Ansaugprozeß nur dann eingeleitet wird, wenn die Dosierkanüle in die gewünschte Flüssigkeit eingetaucht ist, so daß irtümliches Aufziehen ungewünschter Flüssigkeit oder von Gas vermieden wird. Eintauchsensoren können beispielsweise kapazitiv arbeiten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform arbeitet die Eintauchsensoreinheit jedoch optisch. Sie umfaßt einen faseroptischen Niveausensor. Insbesondere ist eine im Bereich des freien Endes der Dosierkanüle mit einem freien Ende mündende Lichtleiteranordnung vorgesehen. Das Eintauchen der Lichtleiteranordnung, die innerhalb oder außerhalb der Dosierkanüle bis in den Bereich der Spitze oder Dosieröffnung geführt sein kann, kann weit entfernt von Eintauchort der Lichtleiteranordnung detektiert werden. Vorzugsweise hat die Lichtleiteranordnung eine von einer Lichtquelle zum freien Ende der Lichtleiteranordnung führende erste Lichtleitung bzw. Lichtleitfaser, die im Bereich des freien Endes über Totalreflexion lichtleitend mit dem freien Ende einer gesonderten insbesondere parallelen, zu einem Lichtsensor, beispielsweise einer Photozelle führenden zweiten Lichtleitung gekoppelt ist. Die freien Enden der beiden Lichtleiter, die beispielsweise als Glasfasern oder Glasfaserbündel ausgebildet sein können, können im Bereich des freien Endes jeweils derart zu einer gemeinsamen prismatischen oder kegelförmigen Spitze ausgebildet sein, daß das durch den ersten

Lichtleiter geführte Licht an einer schrägen Seitenfläche reflektiert, im wesentlichen quer zur Längsrichtung der Lichtleiteranordnung bis zur gegenüberliegenden schrägen Grenzfläche des zweiten Lichtleiters totalreflektiert und von dieser wieder durch Totalreflexion in den zweiten Lichtleiter in Richtung zum Lichtsensor totalreflektiert wird. Der Anteil der Totalreflexion ist normalerweise relativ groß, wenn die Spitze bzw. das freie Ende von Gas umgeben ist. Taucht das freie Ende in eine Flüssigkeit ein, ändert sich die Brechzahl der an den Außenflächen der Spitze angrenzenden Medien derart, daß das Ausmaß der Totalreflexion abnimmt, so daß mehr Licht aus dem ersten Lichtleiter in die Flüssigkeit gelangt und weniger Licht zurück in den zweiten Lichtleiter totalreflektiert wird. Dieser Abfall der Intensität des rückreflektierten Lichtes kann durch den Lichtsensor detektiert werden und zeigt das Eintauchen z. B. von Gas in Flüssigkeit an.

Ein derartiger Sensor ist auch geeignet, das Eintauchen der Dosierkanüle durch eine Flüssig/Flüssig-Phasengrenze zu detektieren, wenn sich die Brechungsindizes der Flüssigkeiten ausreichend unterscheiden. Beispielsweise können eine wäßrige und eine organische Flüssigkeit, die nicht oder nur schlecht miteinander mischbar sind, in einem Behälter übereinandergeschichtet sein. Durch den Eintauchsensor kann der Bereich der Dosieröffnung der Dosierkanüle gezielt in die obere oder in die untere Flüssigkeit eingetaucht werden, um zu dosieren. Die Lichtquelle kann Licht im Bereich des sichtbaren Lichtes aussenden. Insbesondere zur Erkennung von Flüssig/Flüssig-Phasengrenzen hat sich eine Lichtquelle bewährt, die zur Aussendung von Infrarotlicht ausgebildet ist. Hierdurch können die ggf. nur geringen Brechungsindexunterschiede sicher detektiert werden.

Eine besonders betriebssichere Ausführungsform zeichnet sich dadurch aus, daß mindestens eine Kanülenkontroll-einrichtung zur Kontrolle der Position und/oder Lage und/oder Form der Dosierkanüle vorgesehen ist. Eine bevorzugte Sicherheitseinrichtung dieser Art hat eine horizontal beweglich gelagerte Metall-Platte, bei der in Kipp- oder Abwärtsbewegung ein Sensor, beispielsweise ein Drucksensor oder ein Schalter, betätigt wird. In der beispielsweise federnd gelagerten Platte ist mindestens ein dem Durchmesser der Dosierkanüle im Spitzenbereich angepaßtes Loch vorgesehen. Bei einem rechnergesteuerten Kontrollvorgang kann die Dosierkanüle über die Kanülenkontrolleinrichtung gefahren und abgesenkt werden. Ist die Dosierkanüle gerade, d. h. beispielsweise nicht verbogen, geknickt, schräg gestellt oder dergleichen und stimmt die dem Rechner bekannte Position der Dosierkanüle mit der tatsächlichen Position überein, dann wird die Dosierkanüle in das Loch abgesenkt, ohne die Platte zu berühren. Ist dagegen die Dosierkanüle falsch positioniert oder verbogen oder falsch orientiert, so wird die Kanülspitze auf die Platte treffen, die den Sensor oder Schalter betätigt und damit anzeigt, daß eine Neujustierung notwendig ist.

Mit Vorteil kann mindestens eine Abschalteinrichtung zur Verhinderung von Zerstörungen, insbesondere der Dosierkanüle oder von dieser zu bedienenden Einrichtungen, vorgesehen sein. Vorzugsweise ist die auch als Nadelkontroll-einrichtung bezeichnbare Abschalteinrichtung derart ausgelegt, daß bei kritischer mechanischer Belastung der Dosierkanüle eine Abschaltung der Bewegung der Dosierkanüle erfolgt. Die kritische Belastung kann insbesondere eine Druck-Längsbelastung der Dosierkanüle sein, die beispielsweise dann auftritt, wenn diese statt in ein zur Einführung vorgesehenes Loch neben das Loch auf ein hartes, beispielsweise metallisches Teil der Einrichtung trifft. Auch seitliche Belastungen, die zur Verknickung oder Verbiegung der Dosierkanüle führen können, können detektiert werden. Insbe-

sondere kann die Dosierkanüle beweglich gelagert sein, insbesondere längsbeweglich, und sie kann mit einem ein Abschalt-signal bewirkenden Drucksensor oder Mikroschalter oder dergleichen gekoppelt sein derart, daß eine Abschaltung erfolgt, wenn die mechanische Belastung der Dosierkanüle eine kritische, vorgebbare Grenze übersteigt.

Insbesondere Hilfseinrichtungen wie die Reinigungseinrichtung oder Sicherheitseinrichtungen wie die Eintauch-sensoreinheit, die Kanülenkontrolleinrichtung oder die Abschalteinrichtung können auch bei anderen als den erfindungsgemäß ausgebildeten Dosiereinrichtungen oder Dosierautomaten mit Vorteil eingesetzt werden.

Diese und weitere Merkmale gehen außer aus den Ansprüchen auch aus der Beschreibung und den Zeichnungen hervor, wobei die einzelnen Merkmale jeweils für sich allein oder zu mehreren in Form von Unterkombinationen bei einer Ausführungsform der Erfindung oder auf anderen Gebieten verwirklicht sein und vorteilhafte Ausführungen darstellen können. Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnungen dargestellt. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Gesamtdraufsicht einer bevorzugten Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Einrichtung,

Fig. 2 eine schematische Seitenansicht einer Dosiereinrichtung der in Fig. 1 gezeigten Einrichtung und

Fig. 3 eine perspektivische Ansicht einer bevorzugten Syntheseeinheit mit einer Reaktoreinheit, die bei der Einrichtung nach Fig. 1 und 2 einsetzbar und zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen ausgebildet ist.

Die schematische Draufsicht in Fig. 1 zeigt eine bevorzugte Einrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen und kann sowohl die Aufgaben der kombinatorischen Festphasensynthese, als auch die Anforderungen der parallelen Aufarbeitung vieler synthetisierter Proben erfüllen. Die Einrichtung 1 hat einen einzigen, zentralen Roboter 2, der über einen drehbaren Arm 3 einen gestrichelt gezeigten Arbeitsbereich 4 bedienen kann. Der nicht in voller Länge dargestellte Arm 3 ist ein horizontaler Knickarm mit einem Horizontal-Schwenkgelenk. Am Ende des Armes sitzt ein vertikal verschiebbarer Manipulationshalter. Der Roboter greift somit von oben in den Arbeitsbereich. Der Roboter 2 baut auf einem aus der Fertigungstechnik bewährten SCARA (Selective Compliance Assembly Robot Arm) - Industrieroboter mit computergestützter Robotersteuerung auf, wobei die Software der Systemsteuerung und der Roboter auf die Erfordernisse der Festphasensynthese mit gegebenenfalls korrosiven Chemikalien optimiert wurden. Beispielsweise wird der Korrosionsgefahr des zentralen Roboterarms 3 dadurch begegnet, daß der Roboter mechanisch vollständig gekapselt ist und von innen ständig mit Zwangsgas gespült werden kann. Die in einer außerhalb des Arbeitsbereiches angeordneten, nicht gezeigten Rechneinheit arbeitende Software zur Syntheseplanung und -steuerung umfaßt eine Substanzdatenbank, einen Editor zur Syntheseplaneingabe, ein Planungsmodul und eine Steuerkonsole für die Kontrolle der Einrichtung zur Laufzeit.

Das Planungsmodul setzt einen vom Benutzer vorgegebenen Syntheseplan in einen zeitlich optimierten Ablauf um, wobei gleichzeitig eine Plausibilitätskontrolle durchgeführt wird. Eine Sicherheitsprüfung stützt sich auf Daten aus der Substanzdatenbank, eine selbstoptimierende Zeitplanung auf gemessene Zeitparameter aus vorangegangenen Syntheseläufen. Stoffbezogene Daten können über Datenbank- und Fileschnittstellen importiert, Syntheserisultate (z. B. Ausbeute) in einem Syntheseprotokoll exportiert werden.

Dieser off-line-Teil der Software kann anlagenunabhän-

gig insbesondere auf jedem modernen PC betrieben werden, während die Steuerungskonsole die Anbindung an den Steuerrechner der als Roboteranlage ausgebildeten Einrichtung voraussetzt.

Durch den Roboterarm 3 sind mehrere Funktionseinheiten der Einrichtung 1 programmgesteuert erreichbar. Auf einem mit dem Arbeitsbereich 4 zu etwa einem Viertel seiner Fläche überlappenden, computergesteuert schrittweise drehbarer Rundschalttisch 5 ist eine Vorratseinheit 6 untergebracht, die unter anderem der Vorhaltung der zur chemischen Reaktion vorgesehenen flüssigen Substanzen dient und die bei der gezeigten Ausführungsform Gruppen von Reaktantenbehältern 7 zur Aufnahme kleiner Volumina von Reagenzien sowie Halbliter-Reagenzienflaschen 8 zur Aufnahme von im Beispiel drei verschiedenen flüssigen Reagenzien aufweist. Die Reagenzienvorräte in den Flaschen 8 sind mit Schutzgasdruck beaufschlagt und über selbstschließende Dichteinrichtungen für eine Dosierkanüle zugänglich. Durch Drehung des Drehtisches 5 können die Reagenzienvorräte, die teilweise außerhalb des Arbeitsbereiches 4 liegen, in den Arbeitsbereich hineingefahren werden, so daß durch den Drehtisch 5 eine effektive Vergrößerung des Arbeitsbereiches des Roboters 2 und eine Minimierung von Transportwegen und -zeiten erreicht werden kann. Auf dem Drehtisch 5 sind auch Halter 9 für jeweils zehn Reaktionsbehälter untergebracht, die zu einer später erläuterten Auffangeinrichtung 50 für Reaktionsprodukte gehören.

Im Uhrzeigersinn der Vorratseinheit 6 nachfolgend sind fünf identische Reaktoreinheiten 10 im Arbeitsbereich 4 aufgestellt. Aufbau und Funktion der zur parallelen Durchführung von jeweils zwanzig chemischen Reaktionen ausgebildeten Reaktoreinheiten werden im Zusammenhang mit Fig. 3 näher erläutert. Durch die Reaktoreinheiten werden die für die Festphasensynthese erforderlichen Reaktionsbedingungen wie Heizen, Kühlen und Rühren unter Schutzgas bereitgestellt. Temperiergeräte 14 pumpen ggf. geheizte oder gekühlte Flüssigkeiten durch die Reaktoreinheiten. Die in den Reaktoreinheiten vorhandenen insgesamt 100 Reaktionsbehälter, von denen jeweils zwanzig in einer 4 mal 5-Reihenanordnung in einer Reaktoreinheit untergebracht sind, sind dazu ausgebildet, bis zu 100 Proben parallel zu synthetisieren. Sie werden durch eine im Zusammenhang mit Fig. 2 näher erläuterte Dosiereinrichtung mit computergesteuert vorgebbaren Volumina von Reagenzien beschickt. Die Reaktionsprodukte können nach Abschluß der Synthese in einer Auffangeinrichtung 50 aufgefangen und nachfolgenden Aufarbeitungsschritten mit Hilfe des Roboters 2 zugeführt werden. Es werden jeweils bis zu zehn in einem Halter 9 zusammengefaßte Reaktionsgefäße gleichzeitig transportiert. Reaktoreinheit und Auffangeinrichtung bilden zusammen eine Syntheseeinheit.

Den Syntheseeinheiten 10, 50 im Uhrzeigersinn nachgeschaltet ist eine Wägeeinheit 11, in der die Proben einzeln oder gruppenweise gewogen werden können. Die Wägebegriffe werden digitalisiert und dem zentralen Steuerungsscomputer zur Dokumentation und weiteren Verarbeitung zugeführt.

Der Wägeeinheit im Uhrzeigersinn nachgeschaltet ist eine Schüttlereinheit 12, die zum Schütteln von bis zu 100 Proben je zehn Milliliter gleichzeitig ausgelegt ist und die insbesondere der Homogenisierung der synthetisierten Proben dient. Bei der Schüttlereinheit ist das als Schüttelplatte ausgebildete bewegliche Schüttelorgan 13 magnetisch in einer definierten Ruhelage nach Beendigung des Schüttelvorgangs festlegbar, wodurch die Position der die Reaktionsprodukte haltenden, in speziellen Halterungen lagefixiert und standsicher gehaltenen Behälter eindeutig festlegbar ist. Dies erleichtert das Ergreifen der Halter durch den Roboter-

arm 3, der nach erfolgter Schüttlung die Proben beispielsweise einer dem Schüttler 12 im Uhrzeigersinn nachgeschalteten Konzentratoreinheit 15 zuführen kann, durch die die Reaktionsprodukte von verdampfbaren Substanzen, insbesondere flüssigen Lösungsmitteln befreit werden. Die Konzentratoreinheit 15 ist als Rotations-Vakuumkonzentrator für die gleichzeitige Behandlung von bis zu 100 Proben mit je 10 Milliliter ausgelegt, wobei die Rotationsfunktion insbesondere der Verhinderung von Siedeverzügen dient. Eine Infrarotlicht-Beheizung der im Vakuum untergebrachten, schwarz eloxierten Aluminium-Halter 9 unterstützt den Verdampfungsvorgang.

Der Konzentratoreinheit 15 im Uhrzeigersinn nachgeschaltet ist ein Greiferwechselsystem 16, das im gezeigten Beispiel bis zu drei unterschiedliche, im Arbeitsbereich 4 angeordnete Greifwerkzeuge 17 umfaßt, die alternativ an den Roboterarm 3 automatisch ohne Zuhilfenahme von Werkzeugen ankoppelbar und von diesen entfernbar sind. Die einzelnen Greifwerkzeuge sind für ihre speziellen Aufgaben, insbesondere Transportaufgaben ausgebildet, beispielsweise um die den Reaktoreinheiten 10 zugeordneten Halter 9 der Auffangeinheit 50 aus dem Bereich der Reaktoreinheiten zu den nachfolgenden Funktionseinheiten zu transportieren.

Dem Greiferwechselsystem im Uhrzeigersinn nachgeschaltet ist ein mit dem Arbeitsbereich 4 überlappend, schrittweise schaltbarer Drehtisch 18 einer Aufarbeitungseinheit 19 angeordnet, über den der Arbeitsbereich des Roboters erweiterbar und Transportwege verkürzbar sind und auf dem bei der gezeigten Ausführungsform Einheiten zur Festphasenextraktion, d. h. zur weiteren Reinigung der Reaktionsprodukte vorgesehen sind.

Zwischen der Aufarbeitungseinheit 19 und dem Drehtisch 5 ist eine Reinigungseinrichtung 55 zu erkennen, die eine vertikale Hülse 56 zum Einführen der Dosierkanüle hat.

Andere Ausführungsformen können im Arbeitsbereich des Roboters und/oder auf oder an den Arbeitsbereich erweiternden Rundschalttischen oder dergleichen Analysegeräte, beispielsweise zur Chromatographie und/oder Spektroskopie der hergestellten Verbindungen, insbesondere im Hochdurchsatzverfahren aufweisen. Die gezeigte Reihenfolge der Anordnung der Funktionseinheiten ist nicht zwingend, jedoch hinsichtlich eines optimierten Materialflusses und minimierter Transportwege und -zeiten bevorzugt. Alle gezeigten Einheiten können in einem gegebenenfalls mindestens teilweise durch transparente Fenster abgeschlossenen Arbeitsraum untergebracht sein, der beispielsweise mit Schutzgas beaufschlagbar ist, so daß die durchgeführten Synthesen und der Transport der Reagenzien und Reaktionsprodukte nicht durch Verunreinigungseffekte und/oder unerwünschte Reaktionen beeinträchtigt wird.

In Fig. 2 ist schematisch eine Dosiereinrichtung 20 gezeigt, die ein zentrales Element der gezeigten, computergesteuerten Einrichtung darstellt und die zur volumendosierten Abgabe und Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet ist. Dabei handelt es sich sowohl um Reaktionsflüssigkeiten, also solche Flüssigkeiten, die zur Reaktion vorgesehen sind, als auch um nicht an der Reaktion beteiligte Flüssigkeiten, die auch als Hilfsflüssigkeiten bezeichnet werden können und die insbesondere Reinigungsflüssigkeiten und/oder Lösungsmittel umfassen können. An einer Trägereinheit 21, die eine am freien Ende des Roboterarms 3 automatisch ankoppelbare horizontale Trägerplatte 22 umfaßt, ist eine bei Betrieb der Vorrichtung vertikal ausgerichtete, zylindrische Dosierkanüle 23 aus Edelstahl befestigt, die beispielsweise einen Außendurchmesser in der Größenordnung von ca. 1,5 mm und ein Innendurchmesser von ca. 0,8 bis 1,1 mm sowie eine Länge von ca. 15 bis 21 cm haben kann. Die

axial drehbar gelagerte Dosierkanüle hat eine kegelförmige, abgerundete Spitze, eine zum Inneren der hohlen Nadel führende Dosieröffnung 24 ist radial ausgerichtet, so daß Flüssigkeit radial ein- oder austritt und beispielsweise auch zur Reinigung von Behälterinnenwänden verwendet werden kann. An das der Dosieröffnung 24 gegenüberliegende Ende der Dosiernadel 23 ist ein wenige Zentimeter langer, flexibler PTFE-Kunststoffschlauch 25 angeschlossen, der zur Ausgabeöffnung eines Mehrfachventils 26 führt, das unterhalb der Trägerplatte 22 befestigt und durch den zentralen Steuercomputer der Einrichtung ansteuerbar ist.

Das einen Multiventilblock bildende Mehrfach-Magnetventil 26 ist ein Teflon-Inertventil und hat sechs separate Eingangsöffnungen, die alternativ oder gruppenweise mit der Leitung 25 und der Dosierkanüle 23 flüssigkeitsleitend verbindbar sind. Der Multiventilblock 26 umfaßt ein erstes Schaltventil 27 und fünf zweite Schaltventile 28, wobei die Schaltventile sternförmig um eine zentrale Auslaßöffnung unterhalb der Platte 22 angeordnet sind.

Anstatt des Multiventilblocks kann auch ein im wesentlichen totvolumenfreies Umschaltventil vorgesehen sein, durch das die Fluidleitungen 29, 35 über nur sehr kurze Fluidwege mit der Dosierkanüle 23 verbunden sind. Das Umschaltventil kann beispielsweise einen drehbaren Ventilkörper haben, dessen einzige Einlaßöffnung je nach Drehstellung mit einer der radial einmündenden Fluidleitungen verbindbar ist und dessen einzige, zentrische Auslaßöffnung direkt oder über ein sehr kurzes Leitungsstück mit der Dosierkanüle 23 verbunden ist. Das Umschaltventil kann alternativ die Funktion des ersten oder jeweils eines der zweiten Schaltventile ausüben.

Das erste Schaltventil 27 sitzt in einer ersten Fluidleitung 29, die durch einen flexiblen PTFE-Schlauch gebildet ist und die von der Dosierkanüle 23 zu einer Pumpeinrichtung 30 in Form eines mit zwei Glasspritzen 31 unterschiedlichen Volumens ausgerüsteten Dilutors führt. Im Betrieb der Einrichtung ist die erste Fluidleitung 29 mit einer inerten Systemflüssigkeit gefüllt, die durch die Pumpeinrichtung in Richtung zur Kanüle 23 gepumpt oder von dieser weggezogen werden kann. Mit Hilfe des Dilutors 30 mit schrittweise elektromotorisch betriebenen Spritzenkolben kann die Dosierkanüle 23 die an sich bekannte Pipettierfunktion herkömmlicher Pipetten ausführen. Im Saugbetrieb des Dilutors 30 kann bei geöffnetem ersten Schaltventil durch die Kanüle 23 ein vorgebbares Flüssigkeitsvolumen in die Kanüle 23 und gegebenenfalls die erste Fluidleitung 29 eingesaugt werden. Nach Bewegung der Kanüle 23 zum Ort der gewünschten Abgabe kann der als Druckpumpe betriebene Dilutor 30 bei Öffnung des ersten Schaltventiles 27 ein wiederum vorgebbares Volumen abgeben. Anders als bei herkömmlichen Pipetten kann jedoch die Pumpeinrichtung 30 auch größere Flüssigkeitsmengen durch die Dosierkanüle 23 auspumpen, die in den Glaskörpern 31 oder in gesonderten, der Pumpeinrichtung zugeordneten und mit dieser fluidleitend verbundenen, nicht gezeigten Gefäßen vorgehalten werden können. So kann beispielsweise Systemflüssigkeit zur Reinigung der Dosierkanüle durch diese gespült und in der bereits beschriebenen Weise zur Reinigung sowohl des Inneren als auch der Außenseite der Kanüle 23 verwendet werden.

Die Einlaßöffnungen der fünf zweiten Schaltventile 28 des Multiventilblocks 26 sind über fünf zweite Fluidleitungen 35 mit jeweils einem Flüssigkeitsvorrat verbunden. Jede zweite Fluidleitung 35 führt in einen anderen Lösungsmittelbehälter 36, wobei die druckfesten Lösungsmittelflaschen 36 in einem außerhalb des Arbeitsbereiches 4 angeordneten Lösungsmittelschrank 37 angeordnet sind. Jede der zweiten Fluidleitungen taucht dabei im wesentlichen bis zum Boden

der ihr zugeordneten Lösungsmittelflasche ein. In jede der Lösungsmittelflaschen führt außerdem eine Druckgasleitung 38, die am Druckminderungsventil 39 einer Stickstoff-Druckgasflasche 40 angeschlossen ist. Über das in die ansonsten gasdicht abgeschlossenen Flüssigkeitsbehälter 36 geführte Druckgas, das normalerweise ca. 300 Millibar Überdruck hat, kann der darin befindliche Flüssigkeitsvorrat permanent mit Druck beaufschlagt werden, so daß Lösungsmittel sofort durch eine zweite Fluidleitung zur Dosierkanüle strömen kann, wenn das zugeordnete zweite Steuerventil 28 geöffnet wird. Bei vorgegebenem Druck in der Druckgasleitung 38 wird über die Öffnungszeit der zweiten Schaltventile das Volumen der jeweils aus einem Flüssigkeitsvorrat 36 durch die Dosierkanüle 23 ausgegebenen Flüssigkeit rechnergesteuert bestimmt.

Bezüglich der Lösungsmittel arbeitet die Dosierkanüle ausschließlich als Abgabekanüle und ermöglicht erforderlichenfalls eine kontinuierliche Förderung von Lösungsmittel der gewünschten Art durch die Dosierkanüle 23, beispielsweise in die Syntheseeinheiten oder zum Reinigen. Auch die zweiten Schaltventile 28 sitzen in unmittelbarer Nähe der Dosierkanüle an dem der Dosierkanüle 23 zugewandten Enden der zweiten Fluidleitungen 35. Dadurch ergibt sich beim Flüssigkeitswechsel ein geringes Totvolumen. Die Einrichtung erlaubt einen leichten Lösungsmittelwechsel bei geringen Lösungsmittelverlusten und geringer Tropfgefahr.

Die erste Fluidleitung 29 und die zweiten Fluidleitungen 35 werden ausgehend von der Trägereinheit 21 in einer flexiblen sogenannten Energiekette 41 gemeinsam als Leitungsstrang verknickungsgeschützt von der Trägereinheit 21 zu einem gemeinsamen Ausgabeananschluß der ersten und zweiten Fluidleitungen geführt. Sowohl die Verbindung der Energiekette zum Träger 21 als auch die zum Ausgabeananschluß ist drehbar.

Die einzige Dosierkanüle 23 der bevorzugten Ausführungsform führt also sowohl die Funktion einer herkömmlichen Pipette mit Ansaugen durch die Dosieröffnung 24 und anschließender Abgabe von Flüssigkeitsvolumen durch die gleiche Öffnung aus, als auch die Funktion einer reinen Ausgabekanüle, wobei Flüssigkeit durch eine der Dosieröffnung 24 gegenüberliegende hintere Öffnung in die Kanüle gepumpt und durch diese nach außen geleitet wird. Dies ermöglicht die Verwendung einer einzigen, gegebenenfalls zwischendurch zu reinigenden Dosierkanüle, ohne daß für die Ausgabe verschiedenster Flüssigkeiten ein Kanülenwechsel notwendig wäre. Die Dosierkanüle 23 wird nur dann vom Roboterarm 3 entkoppelt, wenn dieser andere Aufgaben, beispielsweise Transportaufgaben ausführen muß. Dann wird die Trägereinheit 21 zu einer für die Trägereinheit vorgesehenen Aufnahmeeinrichtung geführt, dort angedockt bzw. abgelegt oder eingehängt und die Trägereinheit und die elektrischen und Fluidleitungen werden vom Arm entkoppelt. Anschließend ergreift der Roboterarm eines der im Greiferwechselsystem vorgehaltenen Greifwerkzeuge 17 und führt beispielsweise eine Transportaufgabe durch. Beispielsweise können Halter 9 mit gefüllten Reaktionsproduktbehältern aus der Ausgabereinheit 50 entnommen und zuerst der Konzentratoreinheit 15 und dann, nach Trocknung, dem Schüttler 12 und der Waage 11 zugeführt werden.

In Fig. 3 ist eine modular aus einzelnen Funktionsgruppen schichtweise aufgebaute Reaktoreinheit 10 einer Syntheseeinheit gezeigt, in deren insgesamt zwanzig Reaktionsgefäße Festphasensynthesen unter vorgebbaren Reaktionsbedingungen wie Heizen, Kühlen und Rühren unter Schutzgas durchgeführt werden kann. In einem heizbaren und kühlbaren, rechteckigen Deckel 45 sind zwanzig Einführöffnungen 46 für die Dosierkanüle gezeigt, unter denen sich

jeweils in dem Reaktorenhalter 47 ein Reaktionsgefäß mit einer oberen Zugabeöffnung und einer unteren Abgabeöffnung befindet, die durch eine Fritte abgedeckt ist. Der Aluminium-Reaktorenhalter kann durch ein Temperiergerät 14 mittels Heizflüssigkeit bzw. Kühlflüssigkeit geheizt oder gekühlt werden, beispielsweise im Temperaturbereich zwischen -30°C und $+130^{\circ}\text{C}$. Eine Rühreinheit 48 sorgt erforderlichenfalls für eine Bewegung der Reagenzien in den Reaktionsgefäßen. In einer unterhalb des Reaktorenhalters 47 angebrachten Ventil- und Umlenkeinheit 49 wird der Flüssigkeitsstrom aus den einzelnen Reaktionsgefäßen in eine unterhalb der Einheit 49 gasdicht abkoppelbare Auffangeinrichtung 50 gesteuert. Im Inneren der oben offenen, kistenförmigen, evakuierbaren Metall-Kammer der Auffangeinrichtung 50 sind Halter 9 für Gruppen von jeweils zehn Auffanggefäßen vorgesehen, in die die Inhalte der bis zu zwanzig Reaktionsbehälter der Reaktoreinheit 47 hineinlaufen. Sind die Reaktionsprodukte, durch einen in der Auffangeinrichtung 50 erzeugbaren Unterdruck unterstützt, in die Auffangbehälter gelaufen, so kann die Auffangeinrichtung 50 durch Absenken der unterhalb angeordneten Hubzylinder 51 nach Abbau des Unterdruckes abgesenkt und dann mittels des Bandzylinders 52 linear aus dem Bereich unterhalb der Reaktoreinheit 10 verfahren werden, so daß die in der Auffangeinrichtung 50 stehenden, nun gefüllten Auffangbehälter in den Haltern 9 (siehe Fig. 1) durch den Roboterarm von oben ergreifbar sind und weiteren Funktionseinheiten zugeführt werden können.

Ein Funktionsablauf der Syntheseanlage kann beispielsweise wie folgt aussehen. Der Träger mit der Dosierkanüle 23 ist in sauberem Zustand abgehängt und wird zunächst vom Roboterarm ergriffen und angekoppelt. Dann fährt der Roboterarm die Dosierkanüle über eine (nicht dargestellte) Kanülenkontrolleinrichtung um festzustellen, ob die Dosierkanüle richtig positioniert und/oder nicht verbogen oder dergleichen ist. Gegebenenfalls schließt sich ein Waschvorgang in der Reinigungseinrichtung 55 (Fig. 1) an. Anschließend wird beispielsweise Lösungsmittel aus den Vorräten 36 durch Öffnung eines der zweiten Steuerventile durch die Einführöffnungen 46 nacheinander in die Reaktionsbehälter der Reaktoreinheit 10 gegeben. Die Abfüllreihenfolge ist dabei vom Computer zeitoptimiert. Nach abgeschlossener Abfüllung erfolgt, wenn Flüssigkeitswechsel notwendig ist, eine Reinigung der Dosierkanüle in der vertikalen, noch oben geöffneten Hülse 56 der Reinigungseinrichtung 55. Anschließend können durch die Dosierkanüle in der Vorratseinheit 6 bevorratete Reagenzien aufgenommen und, entsprechend dem vorgesehenen Reaktionsprogramm in die dafür vorgesehenen Reaktionsgefäße der Reaktoreinheit 10 eingefüllt werden. Nach vollendeter Befüllung der Reaktoreinheiten 10 mit Lösungsmitteln und Reagenzien wird die Kanüle 23 gereinigt, getrocknet und der Träger 21 abgehängt und ein Greifwerkzeug 17 vom Greiferbahnhof ergriffen und dazu verwendet, Halter oder Racks 9 mit jeweils zehn Auffangbehältern in die Auffangeinrichtung einzustellen. Der kistenförmige Vakuumbehälter wird dann unter die Reaktoreinheit geschoben, angehoben und angepreßt. Anschließend wird der Greifer in den Bahnhof 16 zurückgehängt und erneut die Trägereinheit 21 mit der Dosierkanüle ergriffen. Nach jedem erneuten Ankoppeln der Dosierkanüle kann der Nadeltest in der Kanülenkontrolleinrichtung erfolgen. Gegebenenfalls können vor oder nach den in der Reaktoreinheit 10 ablaufenden Reaktionen noch weitere Reagenzien und/oder Lösungsmittel nachgefüllt werden. Dies erfolgt solange, bis die gewünschten Reaktionen abgelaufen sind. Dann werden die Reaktionsprodukte durch Evakuieren der Auffangeinheit abgesaugt und die Auffangeinheit wird begast, abgesenkt und unter der zugeordneten Re-

aktoreinheit hervorgezogen.

Die Halter 9 mit den Reaktionsprodukten werden dann in die Konzentratoreinheit 15 transportiert, wobei gegebenenfalls vorher der Roboterarm die Dosierkanüle abhängt und ein Greiferwerkzeug 17 ergreift. Nach erfolgter Evaporation, die durch Rotation und Infrarotstrahlung unterstützt wird, werden die Reaktionsprodukte zur Waage 11 befördert, dort gewogen und anschließend auf der Schüttlereinheit 12 geschüttelt. Mit der Waage können auch Reaktionsgefäße, Halter und dergleichen gesondert gewogen werden. Gegebenenfalls kann an dieser Stelle noch weitere Flüssigkeit zudosiert werden, falls der gewünschte Reaktionsablauf dies erfordert. Hierzu ist es vorteilhaft, daß die Dosiernadel im gesamten Arbeitsbereich des Systems einsetzbar ist. Ist keine weitere Befüllung der in einem Halter 9 befindlichen Auffanggefäße notwendig, so kann der Halter verschlossen werden, indem ein Greifwerkzeug ein entsprechenden Dekkel ergreift, aufsetzt und auf dem Halter aretirt. Das Verschließen der Behälter kann zweckmäßig insbesondere auch vor einem Schüttelvorgang erfolgen. Die fertigen Reaktionsprodukte können auf den Rundschalttisch 5 zurückgefahren, dort "geparkt" werden oder gleich weiteren Aufarbeitungsschritten zugeführt werden, die beispielsweise im Bereich der Aufarbeitungseinheiten 19 auf dem Drehteller 18 erfolgen können.

Das System mit einer einzigen Dosierkanüle, die sowohl wie eine Pipette ansaugen und wiederausgeben kann, als auch größere Flüssigkeitsmengen ausgeben kann und die im Wechsel mit variablen Greifwerkzeugen einsetzbar ist, ermöglicht für unterschiedlichste mögliche Reaktionsabläufe eine zeitoptimierte Reaktionsdurchführung und einen sehr hohen Probendurchsatz der Einrichtung. Die Vielzahl der Kontroll- und Sicherheitseinrichtungen stellt zudem sicher, daß die Anlage auch längere Zeit, beispielsweise über Nacht, unbeaufsichtigt betriebssicher laufen kann. Die Anlage erfüllt alle Aufgaben der kombinatorischen Synthese, insbesondere Festphasensynthese, und auch die Anforderungen der parallelen Aufarbeitungen vieler Proben.

Patentansprüche

1. Einrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl chemischer Reaktionen, insbesondere zur Verwendung bei der multiplen, parallelen Feststoffsynthese im Bereich der automatisierten, kombinatorischen Chemie, mit mindestens einem programmgesteuerten Roboter (2), in dessen Arbeitsbereich (4) mehrere unterschiedliche Funktionseinheiten (6, 10, 11, 12, 15, 16, 18, 50, 55) der Einrichtung anordenbar sind, wobei der Roboter mindestens einen bewegbaren Arm (3) hat, an den mindestens ein Greifwerkzeug (17) und mindestens eine Dosierkanüle (23) einer zur volumendosierten Abgabe von Flüssigkeiten vorgesehenen Dosiereinrichtung ankoppelbar ist, wobei die Dosierkanüle mit mindestens einem Flüssigkeitsvorrat (30, 36) der Dosiereinrichtung über mindestens eine Fluidleitung (29, 35) verbindbar ist.
2. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Greiferwechselsystem (16) mit mindestens einem, vorzugsweise mehreren unterschiedlichen Greifwerkzeugen (17) vorgesehen ist, die vorzugsweise alternativ an den Arm vorzugsweise werkzeuglos, insbesondere automatisch ankoppelbar sind.
3. Einrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiereinrichtung im Einsatz nur eine Dosierkanüle (23) aufweist.
4. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierka-

- nüle (23) fluidleitend mit einer im Saug- und Druckbetrieb betriebsfähigen Pumpeinrichtung (30) verbindbar ist.
5. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine von der Dosierkanüle (23) zu der Pumpeinrichtung (30) führende, vorzugsweise flexible erste Fluidleitung (29) vorgesehen ist, in der vorzugsweise ein erstes Schaltventil (27) sitzt, das insbesondere als Magnetventil ausgebildet ist.
6. Einrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das erste Schaltventil (27) nahe der Dosierkanüle (23) angeordnet ist, insbesondere im letzten der Dosierkanüle zugewandten Zehntel der ersten Fluidleitung (29).
7. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein mit der Dosierkanüle (23) flüssigkeitsleitend verbindbarer Flüssigkeitsvorrat ein Lösungsmittelvorrat (36) ist, der vorzugsweise mit Fluiddruck, insbesondere Druckgas, beaufschlagbar ist.
8. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine von der Dosierkanüle (23) zu einem Flüssigkeitsvorrat, insbesondere einem Lösungsmittelvorrat (36), führende, vorzugsweise flexible zweite Fluidleitung (35) vorgesehen ist, wobei vorzugsweise in einer zweiten Fluidleitung, insbesondere in jeder zweiten Fluidleitung, ein zweites Schaltventil (28) sitzt, das vorzugsweise als Magnetventil ausgebildet ist.
9. Einrichtung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere, insbesondere zwischen zwei und acht, vorzugsweise fünf durch unterschiedliche Flüssigkeiten gebildete Flüssigkeitsvorräte (36) vorgesehen sind, wobei von jedem der Flüssigkeitsvorräte mindestens eine, vorzugsweise mit einem zweiten Schaltventil (28) ausgestatte, zweite Fluidleitung (35) zu der Dosierkanüle (23) führt.
10. Einrichtung nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein zweites Schaltventil (28) vorzugsweise alle zweiten Schaltventile, nahe der Dosierkanüle (23) angeordnet sind, insbesondere im letzten der Dosierkanüle zugewandten Zehntel der zweiten Fluidleitung (35).
11. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere zur Dosierkanüle (23) führende Fluidleitungen (29, 35) zu einem beweglichen, insbesondere flexiblen Leitungsstrang (41) zusammengefaßt sind.
12. Einrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das erste Schaltventil (27) und mindestens ein zweites Schaltventil, vorzugsweise alle zweiten Schaltventile (28) zu einem vorzugsweise als Magnetventil ausgebildeten Mehrfachventil (26) zusammengefaßt sind.
13. Einrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das erste Schaltventil (27) und mindestens ein, vorzugsweise alle zweiten Schaltventile (28) durch ein im wesentlichen totvolumenfreies Umschaltventil gebildet sind, das vorzugsweise direkt an oder nahe bei der Dosierkanüle (23) angeordnet ist.
14. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierkanüle (23) und/oder das erste Schaltventil (27) und/oder mindestens ein, vorzugsweise alle zweiten Schaltventile (28) an einer Trägereinheit (21) angeordnet sind, die vorzugsweise werkzeuglos, insbesondere automatisch lösbar an den Arm (3) des Roboters (2) ankoppelbar ist.

15. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß im Arbeitsbereich (4) des Roboters eine Reinigungseinrichtung (55) für die Dosierkanüle vorgesehen ist, die insbesondere als Waschvorrichtung ausgebildet ist, wobei der Reinigungseinrichtung vorzugsweise eine insbesondere mit inertem Fluid, vorzugsweise Stickstoff, betreibbare Trocknungseinheit für die Dosierkanüle zugeordnet ist.
16. Einrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Pumpeinrichtung (30) und/oder der druckbelastete Lösungsmittelvorrat (36) als Teil der Reinigungseinrichtung ausgebildet ist, wobei die Reinigung vorzugsweise derart erfolgt, daß die Dosierkanüle von oben in einen vorzugsweise zylindrischen Reinigungsbehälter (56) eingeführt wird und daß Reinigungsflüssigkeit, insbesondere Systemflüssigkeit oder Lösungsmittel, mittels der Pumpeinrichtung oder dem druckbelasteten Lösungsmittelvorrat durch die Dosierkanüle in den Reinigungsbehälter gepumpt wird, wodurch die Reinigungsflüssigkeit in diesem ansteigt und die Außenseite der Dosierkanüle reinigt.
17. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Funktionseinheiten, insbesondere eine Vorratseinheit (6) und/oder eine Aufarbeitungseinheit (18), an oder auf einem mit dem Arbeitsbereich (4) des Roboters (2) teilweise überlappenden, vorzugsweise schrittweise drehbaren Drehtisch (5, 18) angeordnet ist.
18. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine vorzugsweise optische Eintauchensoreinheit zur Detektion des Eintauchens der Dosierkanüle aus einem ersten Medium, insbesondere Gas, in eine Flüssigkeit vorgesehen ist, wobei die Eintauchensoreinheit vorzugsweise eine im Bereich des freien Endes der Dosierkanüle mit einem freien Ende mündende Lichtleiteranordnung umfaßt.
19. Einrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtleiteranordnung eine von einer Lichtquelle zu dem freien Ende führende erste Lichtleitung hat, die am freien Ende über Totalreflexion lichtleitend mit dem freien Ende einer gesonderten, zu einem Lichtsensor führenden zweiten Lichtleitung gekoppelt ist.
20. Einrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle zur Aussendung von sichtbarem Licht und/oder Infrarotlicht ausgebildet ist.
21. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Kanülenkontrolleinrichtung zur Kontrolle der Position und/oder Lage und/oder Form der Dosierkanüle vorgesehen ist, wobei die Kanülenkontrolleinrichtung vorzugsweise als horizontale, beweglich gelagerte, bei Bewegung einen Sensor oder Schalter betätigende Platte mit einem der Größe der Dosierkanüle angepaßten Loch ausgebildet ist.
22. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Abschaltvorrichtung zur Verhinderung von Zerstörung, insbesondere der Dosierkanüle, vorgesehen ist, die derart ausgelegt ist, daß bei kritischer mechanischer Belastung der Dosierkanüle, insbesondere bei kritischem Druck in Längsrichtung, eine Abschaltung der Bewegung der Dosierkanüle erfolgt, wobei insbesondere die Dosierkanüle beweglich, insbesondere längsbeweglich, gelagert und mit einem ein Abschaltsignal bewirkenden Drucksensor oder Mikroschalter gekoppelt ist.
23. Einrichtung nach einem der vorhergehenden An-

sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur parallelen Durchführung mehrerer, vorzugsweise unterschiedlicher chemischer Reaktionen mindestens eine, vorzugsweise mehrere, insbesondere fünf Reaktoreinheiten (10) vorgesehen sind, wobei vorzugsweise mindestens 5 eine Reaktoreinheit (10) eine Mehrzahl, insbesondere 20 vorzugsweise identische Reaktionsbehälter aufweist, die durch die Dosierkanüle (23) vorzugsweise von oben befüllbar sind.

24. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Auffangeinheit (50) für Reaktionsprodukte vorgesehen ist, die mit einer Reaktoreinheit (10) vorzugsweise lösbar substanzleitend verbindbar ist, wobei die Auffangeinheit (50) vorzugsweise Halter (9) für Gruppen von 15 mehreren, vorzugsweise jeweils 10 Auffangbehältern umfaßt, von denen jeder einem anderen Reaktionsbehälter der Reaktionseinheit zuordenbar ist.

25. Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine 20 Wägeinheit (11) zum Wiegen insbesondere von Reaktionsprodukten und/oder mindestens eine Schüttlereinheit (12), insbesondere zur Homogenisierung von Reaktionsprodukten, und/oder mindestens eine Konzentratoreinheit (15) zur Befreiung der Reaktionsprodukte 25 von verdampfenden Substanzen, insbesondere flüssigen Lösungsmitteln, vorgesehen ist.

26. Einrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentratoreinheit (15) als Rotations-Vakuumkonzentrator ausgebildet ist, der vorzugsweise zur gleichzeitigen Behandlung von mehreren, insbesondere mindestens 10, vorzugsweise 100 Proben, insbesondere mit einer Probengröße bis ca. 10 Milliliter, ausgebildet ist.

27. Einrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Schüttlereinheit (12) zur gleichzeitigen Behandlung von mehreren, insbesondere mindestens 10, vorzugsweise 100 Proben, vorzugsweise mit Probengröße bis 10 Millilitern ausgebildet ist, wobei 35 vorzugsweise ein bewegliches Schüttelorgan (13) der Schüttlereinheit in einer definierten Ruhestellung festlegbar ist, insbesondere magnetisch.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

45

50

55

60

65

- Leerseite -

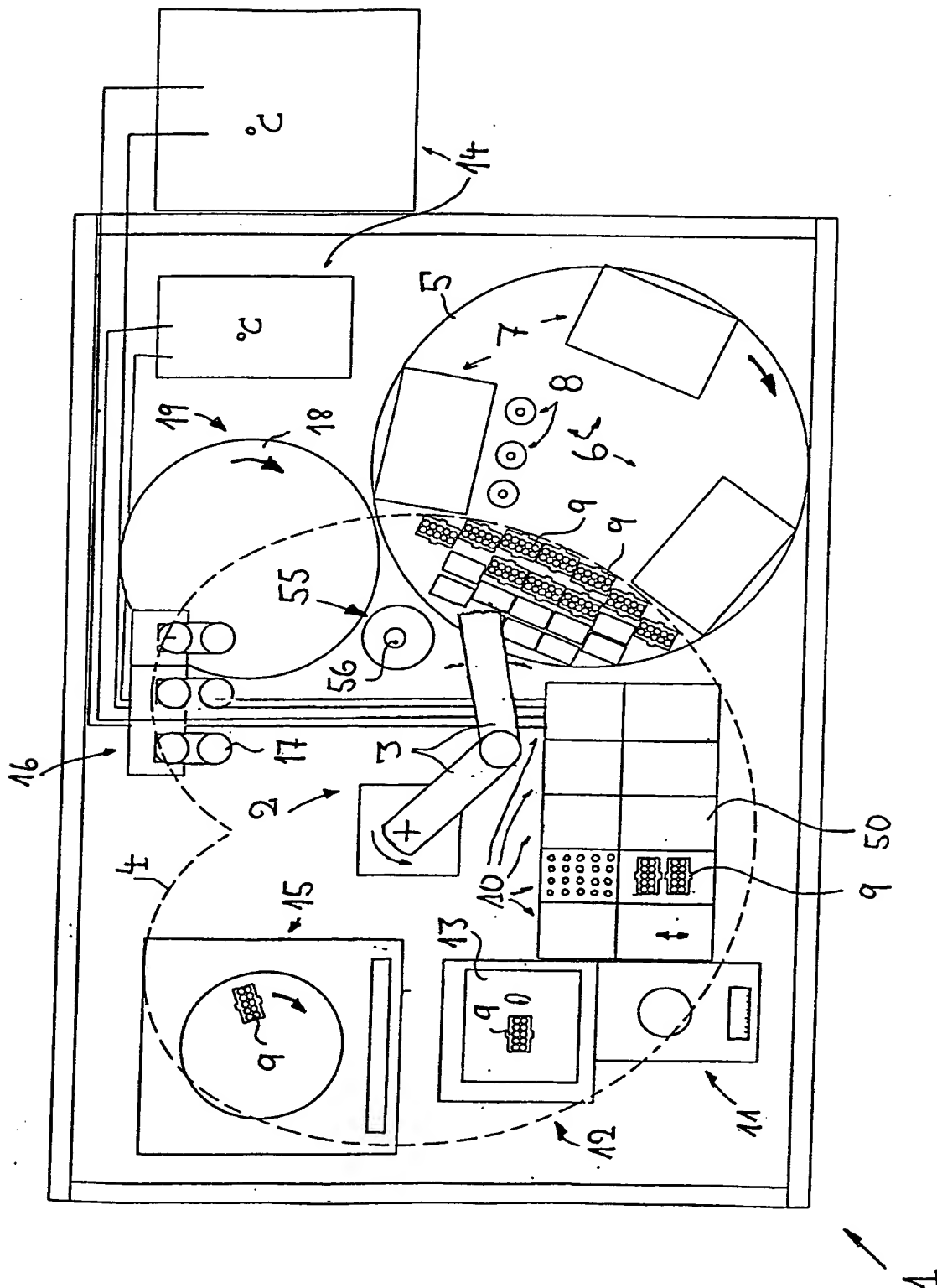
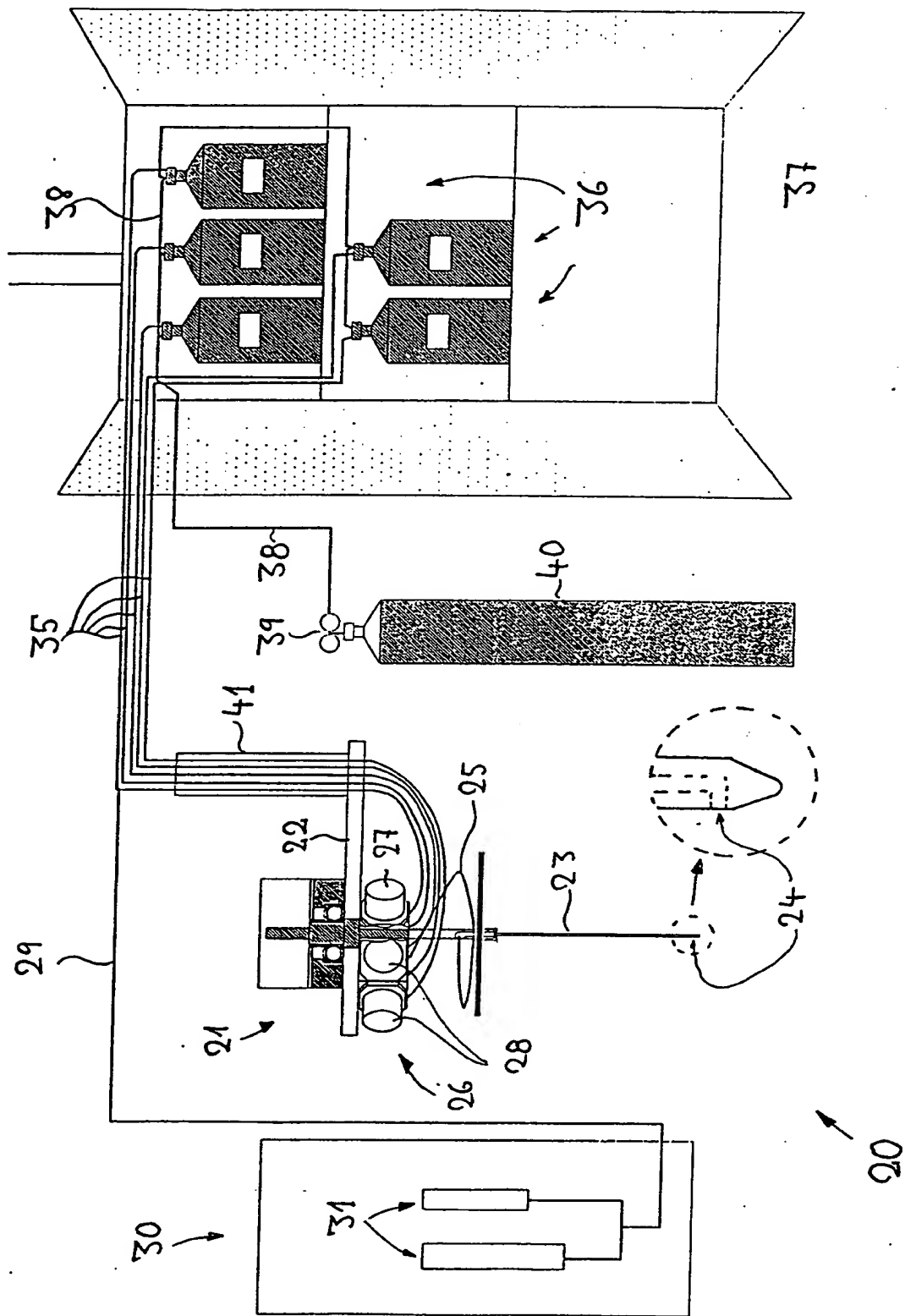


Fig. 1



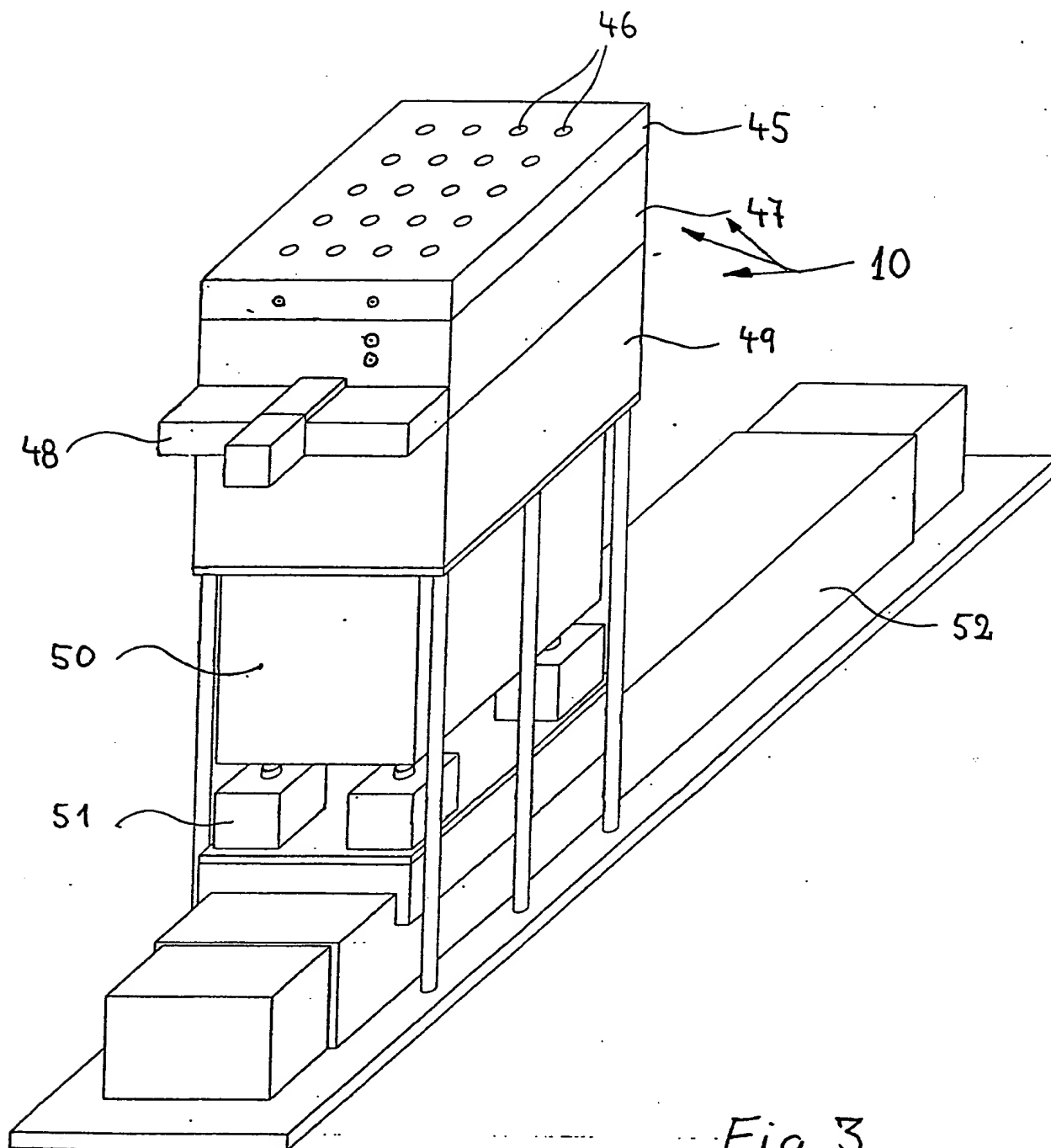


Fig. 3